

## ОБЩАЯ МОЩНОСТЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМЛОДИПИНА У ПОЖИЛЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Л.В. Ануфриева, Н.И. Яблучанский, Бычкова О.Ю.*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

Амбулаторно наблюдали 20 пациентов с артериальной гипертензией I-III стадии, средний возраст ( $63,25 \pm 5,4$ ) года. Оценивали показатели систолического и диастолического артериального давления, частоту сердечных сокращений, общий индекс качества жизни (ОИКЖ) и показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) до лечения, в острой фармакологической пробе (ОФП) и на фоне терапии амлодипином. По реакции общей мощности (ТР) спектра ВСР в ОФП все пациенты были разделены на 2 группы: с положительной и отрицательной реакцией ТР. Независимо от типа реакции ТР ВСР в ОФП и на фоне терапии у всех пациентов отмечены достоверное повышение ОИКЖ и высокая клиническая эффективность амлодипина. Наиболее выраженный и ранний гипотензивный эффекты отмечали в группе пациентов с отрицательной реакцией ТР ВСР.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, антагонисты кальция, вариабельность сердечного ритма, общая мощность спектра, качество жизни

**Постановка проблемы в общем виде.** Антагонисты кальция (АК) относятся к препаратам первой линии в лечении артериальной гипертензии (АГ) у лиц пожилого возраста [8], поскольку позволяют не только эффективно контролировать уровень артериального давления (АД), но и благоприятно влияют на течение и прогноз заболевания [1]. К возможным причинам позитивного влияния АК относится воздействие на системные механизмы регуляции, в которых контроль АД является частным случаем [7]. Среди существующих инструментов оценки состояния регуляторных систем организма и прогнозирования течения и исходов АГ, в последнее время широкое распространение получила технология вариабельности сердечного ритма (ВСР) [6].

**Связь проблемы с важными научными и практическими заданиями.** Работа выполнена в рамках НИР «Функциональные пробы и интерпретация исследований вариабельности сердечного ритма» МОН Украины, № государственной регистрации 010U003327.

**Анализ последних исследований и публикаций.** До настоящего времени изучение влияния терапии АГ с использованием ВСР проводилось только для дигидропиридинов первого-второго поколений [2]. На сегодняшний день препараты этих групп, не всегда рекомендуются для курсового лечения.

**Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы.** Нами не найдено работ, посвященных сопоставлению клинической эффективности дигидропиридинов третьего поколения с динамикой показателей ВСР при АГ.

**Формулирование цели статьи.** Целью работы явилась разработка предложений по

повышению эффективности курсового лечения АГ антагонистом кальция третьего поколения – амлодипином путем сопоставления его результатов у пациентов с разными типами реакций общей мощности (ТР) ВСР в острой фармакологической пробе (ОФП).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В амбулаторных условиях наблюдали 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин) с АГ в возрасте от 53 до 74 лет, в среднем ( $63,25 \pm 5,4$ ) года со средней продолжительностью заболевания ( $13,1 \pm 10,6$ ) лет. На начало обследования уровни систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) составили ( $174,25 \pm 20,7$ ) и ( $100 \pm 12,3$ ) мм. рт. ст., соответственно. У 6 пациентов диагностирована мягкая АГ, у 8 – умеренная, у 6 – тяжелая [3], у 2 пациентов установлена I стадия АГ, у 13 – II и у 5 – III стадии АГ. У 5 пациентов выявлено сочетание АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС), у 3 пациентов – сочетание АГ с сахарным диабетом 2-го типа. У всех пациентов диагностирована хроническая сердечная недостаточность II-III функционального класса (по критериям NYHA).

В исследование не включались лица, перенесшие инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, страдающие сердечной недостаточностью IV функционального класса (ФК), ожирением III-IV степени, пациенты с симптоматической АГ.

До начала обследования пациенты, в течение 24 часов, не принимали кофе, алкоголя и лекарственных препаратов. О клинической эффективности терапии судили по изменениям общего индекса качества жизни (ОИКЖ), систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, час-

тоты сердечных сокращений (ЧСС) и показателей ВСР.

ОИКЖ оценивали по шкале Ferrans & Power, который включает оценку индексов качества здоровья, социального и психологического статуса и ощущения удовлетворенности семьей и близкими.

Определение ЧСС и спектральный анализ (СА) ВСР проводили при помощи компьютерного электрокардиографа "Cardiolab plus" в базальных условиях. Обработке подвергали средние 5 минут семи-минутной мониторинговой записи ЭКГ во II стандартном отведении. Изучали следующие показатели: TP - общая мощность спектра (мсек<sup>2</sup>); VLF - мощность спектра в области очень низких (мсек<sup>2</sup>); LF - низких (мсек<sup>2</sup>) и HF - высоких (мсек<sup>2</sup>) частот; отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF), отражающее симпатопарасимпатический баланс (СПБ).

САД и ДАД измеряли по методу Короткова.

ОИКЖ определяли до начала и спустя 1 месяц после начала терапии, показатели САД, ДАД, ЧСС и ВСР - до начала терапии, в ОФП с амлодипином (до и через 90 мин после приема 5 мг препарата), а также через 1, 2 и 4 недели терапии.

Пациенты АГ получали амлодипин (эмлодин, фирмы «EGIS», Венгрия) в начальной суточной дозе 5 мг с последующим ежедневным контролем АД в домашних условиях и 1 раз в неделю на приеме у врача в фиксированное время с увеличением ее при не-

достаточном гипотензивном эффекте до 10 мг.

По результатам реакции общей мощности спектра в ОФП, пациенты были разделены на 2 группы (в каждой по 10 человек): 1 группа - пациенты с положительной реакцией (ТР+); 2 группа - пациенты с отрицательной реакцией (ТР-). Группы существенно не различались между собой по среднему возрасту пациентов и длительности АГ.

Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии (среднее значение - М, стандартное отклонение - δ). Достоверность различий между группами пациентов определяли с использованием непараметрического критерия знаков, расчет показателей производился с помощью SPSS 10.0 для Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная характеристика пациентов обеих групп приведена в таблице 1. Все пациенты по реакции общей мощности спектра в ОФП с амлодипином разделились на две группы по 10 человек, что позволило клинико-анамнестические данные по ним представить в абсолютных, а не относительных величинах. По возрасту, половому составу, давности АГ и функциональному классу сердечной недостаточности группы существенно не различались. При этом, однако, пациентов группы ТР+ отличали более тяжелое течение АГ, большая частота сочетаний с ИБС и сахарным диабетом.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика групп пациентов с АГ до начала терапии

Показатели		Группы пациентов	
		ТР+	ТР-
Возраст, годы		64±5,5	62,5±5,6
Пол: М (количество человек)		5	4
Ж (количество человек)		5	6
Давность АГ, годы (М±δ)		14,3±11,8	12,2±14,3
Степень АГ	Мягкая	2	3
	Умеренная	3	4
	Тяжелая	5	3
Стадия АГ	I	—	2
	II	7	6
	III	3	2
ИБС. Стенокардия напряжения II – III ФК		3	2
Сахарный диабет 2-го типа		2	1
Сердечная недостаточность II ФК		7	7
Сердечная недостаточность III ФК		3	3

Исходно ОИКЖ в группе 1 составил в среднем (95,4±7,6), а в группе 2 – (99,2±7,7) баллов. Через месяц терапии отмечен достоверный рост ОИКЖ для пациентов обеих групп, для группы ТР+ до 115,8±5,9 и для группы ТР- до 119,6±7,5 баллов, что связано с улучшением самочувствия пациентов.

До лечения, значения САД, ДАД и ЧСС

у пациентов обеих групп, отличались незначительно (табл. 2). В ОФП все показатели понижались, достоверное понижение отмечено только в значениях САД и ДАД у пациентов группы ТР-. В ходе лечения отмечали плавное снижение АД в обеих группах, более выраженное в группе ТР-. Через 1 неделю САД в 1 и 2 группах пациентов снизи-

лось на 11,1% и 13,9%, и к окончанию 4 недели - на 17,6% и 23,9%, соответственно. Целевое снижение ДАД (менее 90 мм.рт.ст.) на 1 неделе терапии было достигнуто у пациентов группы ТР- (снижение составило 13,4%) и на 2 неделе терапии у пациентов

группы ТР+ (снижение составило 12,6%). Далее оно существенно не изменилось в обеих группах. В соответствии с этими данными гипотензивный эффект амлодипина оказался более выраженным у пациентов группы ТР- (табл. 2).

Таблица 2

## АД и ЧСС у пациентов с АГ до лечения и на этапах наблюдения (М±δ)

Этап наблюдения	САД		ДАД		ЧСС	
	Группа ТР+	Группа ТР-	Группа ТР+	Группа ТР-	Группа ТР+	Группа ТР-
До лечения	179,5±21,5	169,0±19,5	99,0±5,7	101,0±16,9	71,2±15,1	72,5±7,5
ОФП	176,0±21,7	154,5±30,8*	95,0±5,3	93,5±9,1*	68,1±14,8	69,5±9,1
1 неделя терапии	159,5±25,5*	145,5±27,2	91,0±6,9	87,5±3,5*	76,4±15,2	75,3±12,5
2 недели терапии	156,5±21,6*	137,0±24,2*	86,5±8,2*	83,0±5,8*	72,5±17,2	74,3±10,7
4 недели терапии	148,0±25,4*	128,5±21,2*	85,5±9,8*	83,5±5,3*	68,5±16,5	77,6±9,7

\* - P<0.05 по сравнению с данными до начала терапии

До лечения, в ОФП и в течение первых двух недель терапии в обеих группах ЧСС существенно не различалась и не изменялась. К окончанию 4 недели терапии у пациентов группы ТР- было отмечено статистически недостоверное повышение ЧСС на 5 ударов в минуту (табл. 2).

У всех пациентов с АГ, сочетавшейся со стенокардией напряжения II-III ФК (в нашем случае 5 пациентов обеих групп), во время лечения амлодипином, отмечался выраженный антиангинальный эффект с повышением толерантности к физической нагрузке.

До лечения, показатели СА ВСР в обеих группах также различались. Общая мощность спектра в группе ТР- была в 2,7 раза выше, чем в группе ТР+. Отмечены разные вклады доменов VLF, LF и HF. В обеих группах преобладал спектр в области VLF – 35,7% в группе ТР+ и 45,9% в группе ТР-. Вклад HF был высоким (33,9%) в группе ТР+ и низким (18,8%) в группе ТР-. В ОФП, в группе ТР+, возросла ТР в 1,7 раза, уменьшился вклад спектра в области HF (до 28%) и вырос в области VLF (41,6%). В группе ТР- ТР спектра уменьшилась в 1,6 раза, наметилась тенденция к росту СПБ, а LF и HF остались стабильными. VLF незначительно снизилась до 44%. Через 1 неделю терапии, в группе ТР+ снизился вклад VLF (33,5%) и вырос LF (35,4%). Показатель HF остался стабильным, СПБ нормализовался. Динамика показателей в группе ТР- через неделю терапии показала стабилизацию ТР, снижение вкладов в области VLF (до 40,4%) и LF (до 23,2%) частот, рост вклада в области HF (29,8%) и уменьшение значения СПБ. Через 2 недели терапии, в группе ТР+ было выявлено недостоверное повышение ТР с преобладанием вклада VLF (44,8%). Значение HF осталось стабильным, а значение LF приблизилось к исходному. Показатель СПБ снизился. В группе ТР- – достоверное сни-

жение ТР (P<0,05), при росте вклада VLF (51,7%), снижении вклада HF (14,3%) и сравнительной стабилизации уровня LF. Показатель СПБ сместился в сторону симпатической активации. Анализ данных СА ВСР через 4 недели наблюдения в группе ТР+ выявил рост общей мощности спектра (P<0,05), нормализацию СПБ, уменьшение доменов в VLF (30,2%) и HF (27%) без значимого увеличения домена в области LF. Показатели СА ВСР в группе ТР- характеризовались достоверным снижением общей мощности спектра (P<0,05), увеличением спектра в области VLF (53,1%) и уменьшением вклада в области HF (13,3%). Значение СПБ изменилось в сторону повышения активности симпатической системы (табл. 3).

Полученные нами результаты подтверждают высокую клиническую эффективность амлодипина у пожилых пациентов с АГ, показанную [4, 8, 9 и др.]. В литературе, однако, не нашли отражения вопросы, касающиеся влияния препарата на ОИКЖ, а также зависимости результатов терапии (в том числе, касательно изменений спектральных показателей ВСР) от реакций на него ТР ВСР в ОФП. Эти данные имеют научный и практический интерес, так как, с одной стороны, повышение качества жизни пациентов считается одной из главных стратегий ведения любого пациента и, с другой, ВРС признан важным прогностическим показателем большинства сердечно-сосудистых нарушений, в том числе и АГ [6, 10, 11].

Притом, что исходное клиническое состояние и значения ОИКЖ в группах пожилых пациентов АГ с разными реакциями на препарат в ОФП, равно как и степень повышения ОИКЖ по итогам терапии, в группах пожилых пациентов с АГ с ТР+ и ТР- оказались подобными, понижение ДАД наступало более рано и общий гипотензивный эффект оказывался более значимым в группе паци-

ентов с ТР-. Эти данные могут расцениваться, как достаточность монотерапии амлодипином в выбранной дозе у пациентов с отрицательной реакцией и как необходимость увеличения его дозы или комбинирования с другими гипотензивными препаратами у пациентов с ТР+. Соответствие изменений ТР и спектральных показателей ВСР в обеих группах по итогам терапии, направление их изменений в ОФП с амлодипином показывает наследование этих реакций, что является основанием для разработки на базе техноло-

гии ВСР методов ее прогнозирования и планирования. Пациентам, показывающим отрицательную реакцию ТР ВСР в ОФП, необходимо с самого начала проводить монотерапию амлодипином, тогда как у пациентов с положительной реакцией лучше с самого начала либо увеличить дозу препарата, либо добавить еще один гипотензивный препарат. Встречные изменения ТР ВСР в группах пациентов ТР+ и ТР- могут расцениваться как оптимизирующие влияние амлодипина на НГР.

Таблица 3

**Спектральные показатели ВСР в группах пациентов до лечения и на этапах наблюдения ( $M \pm \delta$ )**

Этапы наблюдения	ТР, мсек <sup>2</sup>		VLF, мсек <sup>2</sup>		LF, мсек <sup>2</sup>		HF, мсек <sup>2</sup>		LF/HF	
	Группа ТР+	Группа ТР-	Группа ТР+	Группа ТР-	Группа ТР+	Группа ТР-	Группа ТР+	Группа ТР-	Группа ТР+	Группа ТР-
До лечения	342,1±164,0	944,5±515,9	121,2±88,0	433,8±321,1	77±35,8	290,1±192,7	115±76,2	178,2±104,7	0,96±0,94	2,28±2,03
ОФП	595,7±273,2*	598,6±240,9*	248,6±184,5*	263,6±165,2	136,1±75,2	173,3±98,2	167,6±115,9	110,3±66,7	1,07±0,65	2,43±2,6
1 неделя терапии	415,8±338,8	588,7±496,6	139,4±121,5	237,9±137,4	147,2±163,6	136,6±118,9	117,3±126,5	175,4±337,8	1,76±1,7	1,98±1,35
2 недели терапии	497,2±346,8	447,2±208,1*	222,8±191,9	231,5±113,9	125,1±125,3	110,6±72,2*	140,3±135,5	63,9±61,7*	1,23±0,8	2,8±2,7
4 недели терапии	744,3±495,1*	454,5±347,8*	225,2±128,8*	241,7±220,4	186,7±138,6*	116,5±78,1*	201,4±171,8	60,8±38,8*	1,45±1,04	3,32±3,32

\* -  $P < 0.05$  по сравнению с данными до начала терапии

## ВЫВОДЫ

1. Использование метода СА ВСР позволяет выделить два типа индивидуальных реакций НГР пожилых пациентов с АГ на амлодипин, заключающихся в снижении и повышении общей мощности спектра ВСР. Данные реакции проявляются уже после однократного приема препарата (ОФП) и наследуются при длительной терапии.
2. Притом, что исходно пожилые пациенты по ОИКЖ и клиническим признакам АГ являются подобными друг другу вне зависимости от типа реакций, более быстрый и более существенный гипотензивный эффект достигается у пациентов с отрицательной реакцией ТР ВСР в ОФП.
3. У пациентов с отрицательной реакцией

ТР ВСР в ОФП с амлодипином возможна монотерапия данным препаратом в дозе 5 мг, тогда как пациенты с положительной реакцией требуют увеличения дозы либо его комбинирования с другим гипотензивным препаратом.

4. Встречные изменения ТР ВСР в группах пациентов с ее отрицательной и положительной реакцией в ОФП могут расцениваться как результат оптимизирующего влияния амлодипина на НГР.

**Перспективы дальнейших исследований в данном направлении.** Полученные результаты показывают целесообразность продолжения исследований в этой области с учетом совокупности других определяющих течение АГ у пожилых факторов, таких, как пол и возраст пациентов, степень и стадия АГ, ФК СН и др.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.N. et al. // Lancet. 2000. Vol. 356. P. 1949-1954.
2. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., та інші. // Вісник дніпропетровського університету. 2000. вып. 2. С.21-23.
3. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. 2003. P. 1011-1053.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шабаева Е.Н. // Кардиология. 1998. № 2. С. 66-72.
5. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. // J Clin Hypertens. 2002. № 4. P. 1-12.
6. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. Харьков: «Основа». 2000. 87 с.
7. Lindholm L.H., Hansson L. // Blood Press. 1996. Vol.5. P.300-304.
8. Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Забияка Л.К. и др. // Укр. кардіол. журн. 2001. №4. С. 43-48.
9. CAMELOT: Comparison of amlodipin versus enalapril to limit occurrences of thrombosis. Data on file. - N.Y.: Pfizer Inc. 1999. 386 p.
10. Arteaga W., Windle J.// Archives of Internal Medicine. 1995. №155. P. 2086-2091.
11. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // Eur Heart J. 1996. № 17. P. 354-381.

## ЗАГАЛЬНА ПОТУЖНІСТЬ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АМЛОДИПІНУ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЄЮ

*Л.В. Ануфрієва, М.І. Яблучанський, О.Ю. Бичкова*

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна*

### РЕЗЮМЕ

Амбулаторно спостерігали 20 пацієнтів з артеріальною гіпертензією І-ІІІ стадії, середній вік ( $63,25 \pm 5,4$ ) років, оцінювали показники систолічного і діастолічного артеріального тиску, частоту серцевих скорочень, загальний індекс якості життя (ЗІЯЖ) і показники спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) до лікування, на тлі терапії й у гострій фармакологічній пробі (ГФП) з аmlодипіном. По реакції загальної потужності (ТР) спектра ВСР в ГФП усі пацієнти були розділені на 2 групи: з позитивною та негативною реакцією ТР. Незалежно від типу реакції ТР ВСР в ГФП і на тлі терапії у всіх пацієнтів відзначене достовірне підвищення ЗІЯЖ і висока клінічна ефективність аmlодипіна. Найбільш виражений і ранній гіпотензивний ефект відзначався в групі пацієнтів з негативною реакцією ТР ВСР.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, антагоністи кальцію, варіабельність серцевого ритму, загальна потужність спектра, якість життя

## TOTAL POWER OF HEART RATE VARIABILITY AND CLINICAL EFFECIANCY OF AMLODIPIN IN ADVANCED PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*L.V. Anufrieva, M.I. Yabluchansky, O.Yu. Bychkova*

*N. Karazin Kharkiv National University*

### SUMMARY

Twenty patients (average age  $63,25 \pm 5,4$  years) with arterial hypertension I-III stage were outclinic observed. Estimated parameters were levels systolic and diastolic blood pressure, frequency of heart beats, general index of quality of life (GIQL) and parameters of a spectral analysis heart rate variability (HRV) before treatment, on a background of therapy and in acute pharmacological test (APT) with amlodipin. Depending on reaction of total power (TP) of a spectrum HRV in APT all patients were divided into 2 groups: with positive and negative reaction TP. Irrespective of a type of reaction TP HRV in APT and on a background of therapy at all patients were marked authentic rising GIQL and high clinical efficiency amlodipin. The most expressed and the early hypotensive effect were marked in group of the patients with negative reaction TP HRV.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, calcium channel blockers, heart rate variability, total power of heart rate spectrum, quality of life